#### WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM



Internationales Būro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5: A61K 31/785, 31/74, 9/16 A61K 9/20 // (A61K 31/785 A61K 31/215, 31/19)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 91/03249

(43) Internationales **A1** 

Veröffentlichungsdatum:

21. März 1991 (21.03.91)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP90/01514

(22) Internationales Anmeldedatum:

7. September 1990 (07.09.90)

(30) Prioritätsdaten:

P 39 30 168.0 P 39 30 206.7 9. September 1989 (09.09.89) DE

9. September 1989 (09.09.89) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Knollstrasse, D-6700 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOEST, Thomas [DE/ DE]; An der Duene 9, D-2082 Moorrege (DE). SPIE-GEL, Erwin [DE/DE]; Heinestrasse 3 a, D-6945 Hirschberg (DE).

(74) Anwalt: KARAU, Wolfgang; BASF Aktiengesellschaft, Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent)\*, DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US.

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: PREPARATIONS CONTAINING COLESTYRAMINE FOR REDUCING LIPID LEVELS

(54) Bezeichnung: COLESTYRAMIN ALS LIPIDSENKER ENTHALTENDE PRÄPARATE

(57) Abstract

Preparations containing colestyramine for reducing lipid levels.

(57) Zusammenfassung

Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate.

#### BENENNUNGEN VON "DE"

Bis auf weiteres hat jede Benennung von "DE" in einer internationalen Anmeldung, deren internationaler Anmeldetag vor dem 3. Oktober 1990 liegt, Wirkung im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland mit Ausnahme des Gebietes der früheren DDR.

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	MG	Madagaskar
ÂÜ	Australien	Fi	Finnland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Fasso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BC	Bulgarien	CR	Griechenland	NO	Norwegen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	SD	Sudan
CP	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CG.	Kongo	KR	Republik Korea	SN	Senegal .
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	\$U	Soviet Union
СМ	Kamerun	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
ĐΕ	Deutschland	LU	Luxemburg	TG	Togo
DK	Dänemark	MC	Monac	oUS	Vereinigte Staaten von Amerika

Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate

Beschreibung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate in Form von Teilchen, deren längster Teilchendurchmesser 1 bis 6 mm beträgt.

Colestyramin, ein in der Medizin als Lipidsenker bekanntes Mittel, ist ein 10 Anionen-Austauscherharz aus einem Copolymerisat aus Styrol und Divinylbenzol, das quaternäre Ammoniumgruppen enthält.

Es wird bisher nur als Pulver in den Handel gebracht (s. Rote Liste 1990, Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der Mitglieder des Bundesverbandes der 15 Pharmazeutischen Industrie e.V.). Ein Nachteil dieser Darreichungsform ist, daß das Colestyramin bei der Einnahme einen unangenehmen sandigen Geschmack im Mund hinterläßt (siehe beispielsweise Knodel et al, Medical Toxicology 2 (1987) 10, S. 13, 1. Absatz von Kap. 1.2, in dem nachteilige Wirkungen von Lipidsenkern behandelt werden). Da das Colestyramin heute 20 üblicherweise in Einzeldosen von etwa 4 g zwei- bis achtmal pro Tag eingenommen werden muß, führt dies häufig dazu, daß die Patienten weniger als die vorgeschriebene Dosis einnehmen oder sogar die Therapie mit Colestyramin abbrechen (s. EP-A 261 693, S. 2, Zeile 7-8).

- 25 An Versuchen, Colestyramin in anderer Darreichungsform anzubieten, hat es nicht gefehlt. So werden in der US-A 4,814,354 Colestyramin enthaltende Süßwaren, in der EP-A 347 014 ein Gebäck mit Colestyramin und in der DE-A 38 08 191 wäßrige Colestyramin enthaltende Suspensionen beschrieben. Der unangenehme sandige Geschmack läßt sich dadurch aber nicht beseitigen.
- Ferner ist bekannt, daß man Colestyramin zusammen mit anderen lipidsenkenden Mitteln verabreichen kann, um eine verbesserte Wirkung gegenüber den Einzelkomponenten zu erzielen. Malmendier et al (Clin. Chim. Acta 162 (1987) 221), als auch Carlson et al (in "Treatment of Hyperlipopro-
- 35 teinaemia", XIX + 284P. Raven Press: New York 1984) beschreiben die kombinierte Anwendung von Colestyramin und Fenofibrat bei Patienten mit vererblicher Hypercholesterolämie. Die kombinierte Anwendung von Colestyramin und Bezafibrat wird beispielsweise in Br. Med. J. 297 (1988) 6642 beschrieben, die kombinierte Anwendung von Colestyramin und Clofibrat bei-
- 40 spielsweise in J. Lipid Res. 21 (1980) 65 und die kombinierte Anwendung von Colestyramin und Gemfibrozil in der US-A 4,814,354.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate in einer Darreichungsform bereitzustellen, die die oben genannten Nachteile nicht aufweisen.

5 Demgemäß wurden Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate in Form von Teilchen gefunden, deren längster Teilchendurchmesser 1 bis 6 mm beträgt.

Colestyramin läßt sich zu Teilchen mit einem längsten Teilchendurchmesser 10 von 1 bis 6 mm verpressen. Eine bevorzugte Form ist die sogenannte Mikrotablette, die in der Regel zylindrisch ist und eine Größe von 1 bis 4 mm (sowohl Höhe wie auch Durchmesser), insbesondere von 2,0 bis 3,5 mm, aufweist. Daneben sind prinzipiell auch andere Formen wie Kugeln oder unregelmäßig geformtes Granulat möglich.

Die Formen kann man in üblicher, beispielsweise in der in der EP-A 166 315 beschriebenen Weise herstellen. Bei der Formulierung kann man die gebräuchlichen galenischen Hilfsmittel wie Bindemittel, Hilfsstoffe, Konservierungsmittel, Netzmittel, Flieβregulierungsmittel, Schmiermittel und/oder Antioxidantien (s. z.B. H. Sucker et al: Pharmazeutische Technologie", Thieme Verlag Stuttgart, (1978)) zusetzen. Weiterhin kann man die Formen mit den üblichen galenischen Überzügen versehen.

Als bevorzugtes Bindemittel beim Verpressen verwendet man mikrokristalline 25 Cellulose, das von 2 bis 20, vorzugsweise von 3 bis 8 Gew.-% im Arznei-mittel enthalten ist. Beim Granulieren setzt man vorteilhaft Cellulosederivate wie Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Polyvinylpyrrolidon in einer Menge von 2 bis 10, vorzugsweise 3 bis 6 Gew.-%, ein.

30 Die so erhältlichen Zubereitungen enthalten den Wirkstoff üblicherweise in einer Menge von 80 bis 99 Gew.-%.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten ab. In 35 der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen 0,03 und 0,4 g/kg Körpergewicht.

Die Colestyramin enthaltenden Präparate können auch weitere lipidsenkende Mittel enthalten. Bevorzugt sind Fenofibrat und Gemfibrozil, sowie ähn-40 liche Verbindungen dieses Typs wie Clofibrat, Beclobrat, Bezafibrat, Ciprofibrat und Etofibrat (im folgenden als Fibrate bezeichnet). Bei der Applikation kann das Arzneimittel eine Kombination der beiden Wirkstoffe in derselben Formulierung sein oder als sogenannter Kit-of-Parts vorliegen. Unter einem Kit-of-Parts versteht man eine pharmazeutische Verpackungsform, bei der die einzelnen Wirkkomponenten 5 ganz oder teilweise in getrennter Dosisform in derselben Verpackung vorliegen.

Bei der Kombination der Wirkstoffe in derselben Form bevorzugt man als Form die Mikrotablette. Bei getrennter Applikation legt man das 10 Colestyramin vorzugsweise als Mikrotablette, das Fibrat in einer handels- üblichen Form wie Tablette, Filmtablette, Dragee, Kapsel oder auch als Mikrotablette vor.

Die Ausführungen zur Galenik von Colestyramin gelten auch für die Kombi-15 nation von Colestyramin und Fibrat.

Kombiniert man Colestyramin und Fibrat in einer Form, beispielsweise als Mikrotablette, kann diese die Wirkstoffe im Gewichtsverhältnis Colestyramin: Fibrat von 2:1 bis 99:1, je nach üblicher Wirkstoff-20 dosis des Fibrats, enthalten.

Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe können die Einzeldosen dieser Wirkstoffe gesenkt werden, wobei die Dosierung im einzelnen vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten abhängt. Im allgemeinen betragen die 25 täglichen Wirkstoffdosen an Colestyramin zwischen 0,03 und 0,4 g/kg Körpergewicht und an Fibrat zwischen 1 und 15 mg/kg Körpergewicht.

Beispiele

#### 30 Beispiel 1

13,5 kg Colestyramin (Fa. Röhm & Haas Deutschland GmbH, Colestyramin 40  $\mu$ ) wurden in einem pharmaüblichen Hochleistungsmischer mit 675 g direkttablettierbarer Lactose und 600 g mikrokristalliner Cellulose vermischt. 35 Dann wurden 75 g hochdisperses Siliciumdioxid und 150 g Magnesiumstearat zugegeben und weitergemischt. Diese Preßmischung wurde dann zu Mikrotabletten mit 3,5 mm Durchmesser und gleicher Höhe bei einer Einzelmasse von 30 mg verpreßt.

Beispiel 2

13,5 kg Colestyramin (s.o.) wurden in einem pharmaüblichen Hochleistungsmischer mit Zerhacker mit einer Lösung von 0,7 kg Polyvinylpyrrolidon
5 (mittlere Molekularmasse 25.000) in 2,1 kg Isopropanol versetzt und granuliert. Nach dem Trocknen bei 50°C wurde über ein oszillierendes Sieb mit 0,8 mm Maschenweite gesiebt. Das Granulat wurde dann mit 70 g hochdispersem Siliciumdioxid und 70 g Magnesiumstearat vermischt. Die preβfertige Masse wurde zu Mikrotabletten mit 3 mm Durchmesser und gleicher Höhe bei 10 einer Einzelmasse von 17 mg verpreßt.

#### Patentansprüche

 Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate in Form von Teilchen, deren längster Teilchendurchmesser 1 bis 6 mm beträgt.

5

- Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate gemäß Anspruch 1, enthaltend zusätzlich zum Colestyramin einen weiteren Lipidsenker.
- Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate gemäß Anspruch 2,
   enthaltend als weiteren Lipidsenker Fenofibrat oder Gemfibrozil.

15

20

25

30

35

40

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP90/01514

I. CLASS	SIFICATIO	N OF SUBJECT MATTER (if several class	Postion number contr. to disease the fi	
		onal Patent Classification (IPC) or to both Nat		<del></del>
***************************************		51K 31/785, A61K 31/74, A6		
Int.	C1 : //	(A61K 31/785, 31:215, 31		
II. FIELD	S SEARCH			
		Minimum Docume	ntation Searched ?	<del></del>
Classificati	on System		Classification Symbols	
Int.	<b>5</b>	*63**		
Int.	C1	A61K		
		Documentation Searched other	than Minimum Documentation	•
		to the Extent that such Documents	are included in the Fields Searched	
<del></del>				
		ONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citati	on of Document, ! with indication, where app	ropriate, of the relevant passages 12	Relevant to Claim No. 13
Х	FR,	A, 2382893 (RECKITT & CO	LMAN PRODUCTS LTD.)	1
		6 October 1978		
		see page 1, lines 23-26;		
		page 7, lines 14-15; cla	im l	
			<del>-</del>	
Х	FR,	A, 2110458 (A. HOWARD)		2-3
		2 June 1972		
		see page 1, lines 13-35;	page 7, lines 15-18;	
		claims 1,7		
х	rıs	A, 4814354 (G-S. ISAAC)	-	2–3
^	05,	21 March 1989		2-3
		see column 2, lines 43-4	6 57-64 column 3	
		lines 41-43; claims 1,4	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
i		(cited in the application	n)	
i				
2.5				
		of cited documents: 10 ing the general state of the art which is not	"T" later document published after the or priority date and not in conflict.	t with the application but
con	sidered to b	e of particular relevance	cited to understand the principle invention	
filin	g date	nt but published on or after the international	"X" document of particular relevant cannot be considered novel or	e; the claimed invention cannot be considered to
whi	ch is cited t	h may throw doubts on priority claim(s) or to establish the publication date of another	Involve an inventive step "Y" document of particular relevance	
		r special reason (as specified) ring to an oral disclosure, use, exhibition or	cannot be considered to involve a document is combined with one	in inventive step when the
oth	er means		ments, such combination being of in the art.	
late	than the p	shed prior to the international filing date but riority date claimed	"&" document member of the same p	atent family
IV. CERT	IFICATION	(		
Date of the	Actual Cor	mpletion of the International Search	Date of Mailing of this International Se	arch Report
12 De	ecember	1990 (12.12.90)	10 January 1991 (10.0	1.91)
Internation	al Consobine	A 11th cath.		
	al Searching	•	Signature of Authorized Officer	+
Europ	ean Pa	tent Office	•	

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9001514

SA 40098

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 04/01/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Pater men	Publication date	
FR-A- 2382893	06-10-78	GB-A- AU-B- AU-A- BE-A- CA-A- CH-A- DE-A- JP-A- NL-A- US-A-	1566609 518596 3396978 864726 1087986 647949 2810250 53113007 7802588 4172120	08-05-80 08-10-81 13-09-79 11-09-78 21-10-80 28-02-85 14-09-78 03-10-78 12-09-78 23-10-79
FR-A- 2110458	02-06-72	AU-B- AU-A- CA-A- DE-A- GB-A- SE-B- US-A-	458705 3451371 968272 2151510 1348642 402709 3846541	06-03-75 19-04-73 27-05-75 20-04-72 20-03-74 17-07-78 05-11-74
US-A- 4814354	21-03-89	None		

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 90/01514

I. KLASS	SIFIKATION DES AN	MELDUNGSGEGEN	VSTANDS (bei mi	ehreren Klas	sifikationssy	Mpole	n sina	alle ar	nzugebeni <sup>6</sup>
Nach d	er Internationalen Pater	ntklassifikation (IPC	) oder nach der na	ationalen Kla	sssifikation (	und de	r IPC		
	5 A 61 K 31		K 31/74.	. A 61				. K	9/20
1	ERCHIERTE SACHGE	BIETE		<del></del>					
			Recherchierter Mir	ndestprüfstof	147				
Klassifikarı	ionssystem		к	Klassifikation	ssymbole			_	
Int .CI	5 A 6					•		_	
	Recher	chierte nicht zum Mi unter	indestprüfstoff ge die recherchierten	shörende Ver n Sachgebiete	öffentlichur : fallen <sup>8</sup>	ngen, so	weit d	iiese	
III. EINSC	HLÄGIGE VERÖFFE	NTLICHUNGEN <sup>9</sup>							~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
Art*	Kennzeichnung der V	/eröffentlichung <sup>11</sup> ,sc	oweit erforderlich	ı unter Angat	be der maßg	ebliche	n Teile	12	Betr. Anspruch Nr. 13
х	FR, A, 238 6. Oktosiehe		ITT & COI	LMAN PF	RODUCT:	S LI	D.)		1
x	FR, A, 211 2. Jun	0458 (A. H	 IOWARD)		-			6-	2-3
x	15-18; US, A, 481 21. Mä	Ansprüche 4354 (G-S. rz 1989	1,7  ISAAC)			,			2-3
	3, Zei in der Anm		Ansprüch			Spa	alte		
"A" Ver defi "E" älte tior	dere Kategorien von ang öffentlichung, die der iniert, aber nicht als b eres Dokument, das jede nalen Anmeldedatum ve	n allgemeinen Stand esonders bedeutsam och erst am oder nac eröffentlicht worden	d der Technik anzusehen ist ch dem interna- ist	melded ist und Verstäi	datum oder d i mit der Ar Indnis des c	dem Pr nmeidu der Erf	riorität ing nich findung	sdatur ht koll g zugr	lem internationalen An- n veröffentlicht worden lidiert, sondern nur zum rundeliagenden Prinzips ie angegeben ist
zwe fen nan and "O" Ver eine bez	röffentlichung, die gee eifelhaft erscheinen zu tlichungsdatum einer zu mten Veröffentlichung b deren besonderen Grur röffentlichung, die sich e Benutzung, eine Au- zieht röffentlichung, die vor n, aber nach dem beans	lassen, oder durch anderen im Recherc belegt werden soll ode nd angegeben ist (wan auf eine mündliche sstellung oder ander dem internationale	die das Veröf- chenbericht ge- er die aus einem wie ausgeführt) e Offenbarung, re Maßnahmen en Anmeldeda-	"X" Veröff te Erfi keit be "Y" Veröff te Erfi ruheno einer o gorie i einen l	fentlichung vanneruhend bette fentlichung van det betrachtet oder mehren in Verbindung Fachmann n	von bes n nicht i rachtet von bes in nicht it werdi ren and ing gebi nahelleg	sondere als neu werde sondere t als au en, we eren Veracht v gend ist	er Bed oder n er Bed af erfi enn di eröffe wird u	leutung; die beanspruch- auf erfinderischer Tätig- deutung; die beanspruch- inderischer Tätigkeit be- ie Veröffentlichung mit intlichungen dieser Kate- nd diese Verbindung für
lich	n, aber nach dem beans ht worden ist CHEINIGUNG	-p. senten rauntatso.	varyment*	~&" Veröf	Tentlichung,	, gie Mi	cgried (		oen Patentfamilie ist
	CHEINIGUNG im des Abschlusses der i	internationales Pack	erche	Absended	latum des in	iternati	onalen	Rech	erchenberichts
Jan	12. Dezem				1 0.	01. 9	1		
Inter	rnationale Recherchenb	ehórde	<del> </del>	Unterschi	rift des bevo	ollmäch	tigten	Bedie	nsteten /
		isches Patentamt			T MORI		,		allettes

## ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9001514

40098 SA

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 04/01/91 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

FR-A- 2382893 06-10-78 GB-A- 1566609 08-05-80 AU-B- 518596 08-10-81 AU-A- 3396978 13-09-79 BE-A- 864726 11-09-78 CA-A- 1087986 21-10-80 CH-A- 647949 28-02-85 DE-A- 2810250 14-09-78 JP-A- 53113007 03-10-78 NL-A- 7802588 12-09-78 US-A- 4172120 23-10-79  FR-A- 2110458 02-06-72 AU-B- 458705 06-03-75 AU-A- 3451371 19-04-73 CA-A- 968272 27-05-75 DE-A- 2151510 20-04-72 GB-A- 1348642 20-03-74 SE-B- 402709 17-07-78 US-A- 3846541 05-11-74	lm Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(e Patentfa	Datum der Veröffentlichung	
FR-A- 2110458 02-06-72 AU-B- 458705 06-03-75 AU-A- 3451371 19-04-73 CA-A- 968272 27-05-75 DE-A- 2151510 20-04-72 GB-A- 1348642 20-03-74 SE-B- 402709 17-07-78 US-A- 3846541 05-11-74	FR-A- 2382893	·	AU-B- AU-A- BE-A- CA-A- CH-A- DE-A- JP-A- NL-A-	518596 3396978 864726 1087986 647949 2810250 53113007 7802588	08-10-81 13-09-79 11-09-78 21-10-80 28-02-85 14-09-78 03-10-78 12-09-78
US-A- 4814354 21-03-89 Keine	FR-A- 2110458	02-06-72	AU-B- AU-A- CA-A- DE-A- GB-A- SE-B-	458705 3451371 968272 2151510 1348642 402709	19-04-73 27-05-75 20-04-72 20-03-74 17-07-78
	US-A- 4814354	21-03-89	Keine		
	·				